Neurociências: consumo e dependência de substâncias psicoativas

RESUMO

Organização Mundial da Saúde
Genebra

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Neurociência de consumo e dependência a substâncias psicoactivas : resumo.

1. Psicotrópicos - farmacologia 2. Transtornos relacionados ao uso de substâncias - fisiopatologia 3. Psicofarmacologia 4. Cérebro - efeitos de drogas
I. Organização Mundial da Saúde.

ISBN 92 4 859124 8 (Classificação NLM: WM 270)

© Organização Mundial da Saúde 2004

Todos os direitos reservados. As publicações da Organização Mundial da Saúde podem ser pedidas a: Marketing e Divulgação, Organização Mundial da Saúde, 20 Avenue Appia, 1211 Genebra 27, Suíça (Tel: +41 22 791 2476; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorder@who.int). Os pedidos de autorização para reprodução ou tradução das publicações da OMS – para venda ou para distribuição não comercial – devem ser endereçados a Publicações, mesmo endereço (fax: +41 22 791 4806; e-mail: permissions@who.int).

As denominações utilizadas nesta publicação e a apresentação do material nela contido não significam, por parte da Organização Mundial da Saúde, nenhum julgamento sobre o estatuto jurídico de qualquer país, território, cidade ou zona, nem de suas autoridades, nem tampouco questões de demarcação de suas fronteiras ou limites. As linhas ponteadas nos mapas representam fronteiras aproximativas sobre as quais pode ainda não existir acordo completo.

A menção de determinadas companhias ou do nome comercial de certos produtos não implica que a Organização Mundial da Saúde os aprove ou recomende, dando-lhes preferência a outros análogos não mencionados. Com excepção de erros ou omissões, uma letra maiúscula inicial indica que se trata dum produto de marca registado.

A Organização Mundial da Saúde não garante que as informações contidas nesta publicação sejam completas e corretas e não pode ser responsável por qualquer prejuízo resultante da sua utilização.

Impresso em Suíça

Índice

Prefácio 5

Agradecimentos 6

Introdução 7

Consumo mundial de substâncias psicoativas e danos à saúde 8
- Consumo de tabaco 8
- Consumo de álcool 8
- Consumo de substâncias ilícitas 9
- Carga das doenças 10

Conseqüências prejudiciais do consumo de substâncias psicoativas e seus mecanismos de ação 12

Consumo e farmacodependências em relação a neurociências 12

Neuroanatomia, neurobiologia e farmacologia 13
- Mecanismos cerebrais 15

Psicofarmacologia da dependência de diferentes classes de substâncias 17

Bases neurobiológicas e biocomportamentais do desenvolvimento de farmacodependências 20
- A dependência como um processo de aprendizagem que envolve zonas essenciais do cérebro 20
- Processos biocomportamentais na base da dependência 20
- Via mesolímbica da dopamina 20
- Motivação e estímulo 21

Bases genéticas das diferenças individuais na vulnerabilidade às farmacodependências 22

Co-morbidade entre farmacodependências e doença mental 26

Tratamento e prevenção: relações com neurociências e questões éticas 28
- Tipos de tratamento 28
- Pesquisa em farmacodependências: questões éticas 30
- Farmacodependências: ética e tipos de pesquisa em neurociências 30

Conclusão e implicações para as políticas de saúde pública 32

Referências 34

Prefácio

O consumo de substâncias e as farmacodependências representam uma importante fardo para indivíduos e sociedades em todo o mundo. O Relatório sobre a Saúde no Mundo de 2002 indicava que 8,9% da carga global das doenças resultam do consumo de substâncias psicoativas. O mesmo relatório mostrava que, em 2000, o tabaco representava 4,1%, o álcool 4% e as drogas ilícitas 0,8% da carga global das doenças. Uma grande parte dessa carga, que se pode atribuir ao consumo de substâncias e às farmacodependências, resulta de vários problemas sanitários e sociais, incluindo HIV/AIDS, que em muitos países é causado pelo uso de drogas injetáveis.

Este relatório sobre neurociências é a primeira tentativa da OMS de fornecer um idéia global dos fatores biológicos relacionados ao consumo de substâncias e à farmacodependência, resumindo uma grande quantidade de conhecimentos obtidos nos últimos 20 a 30 anos. Sublinha o estado atual dos conhecimentos sobre os mecanismos de ação dos diferentes tipos de substâncias psicoativas, e explica de que maneira o consumo de tais substâncias pode levar ao desenvolvimento da síndrome de dependência.

Embora os mecanismos cerebrais consituam seu tema central, o relatório aborda os fatores sociais e ambientais que influenciam o consumo de substâncias e as farmacodependências, assim como os aspectos neurocientíficos de intervenções e, em particular, as implicações éticas de novas estratégias biológicas de intervenção.

Os vários problemas sanitários e sociais associados ao consumo e à dependência do tabaco, do álcool e de substâncias ilícitas exigem uma maior atenção por parte da comunidade de saúde pública e exigem respostas e políticas apropriadas para resolver tais problemas em distintas sociedades. Os nossos conhecimentos sobre questões relacionadas ao consumo de substâncias e às farmacodependências continuam a ter muitas lacunas que devem ser preenchidas, mas este relatório mostra que já dispomos de conhecimentos razoáveis sobre a natureza de tais problemas que podem ser utilizados para formular respostas políticas.

Este documento é um relatório importante que recomendo a uma vasta audiência de profissionais de saúde, decisores políticos, cientistas e estudantes.

Lee Jong-wook
Diretor-Geral
Organização Mundial da Saúde

Agradecimentos

Este resumo foi preparado por Franco Vaccarino e Susan Rotzinger, do *Centre for Addiction and Mental Health*, Toronto (Canadá), com a colaboração de Isidore Obot e Maristela Monteiro. Vladimir Poznyak e Nina Rehn proporcionaram conselhos e comentários. Mylene Schreiber e Tess Narciso deram apoio logístico ao longo do processo de preparação e publicação do resumo. A Dra. Florence Kerr-Correa, Dr. Erikson Furtado e o Dr. José Bertolote gentilmente revisaram a tradução deste resumo.

A Organização Mundial da Saúde também agradece a colaboração das seguintes pessoas na redação do livro que aqui se resume:

Helena M.T. Barros, Lucy Carter, David Collier, Gaetano Di Chiara, Patricia Erikson, Sofia Gruskin, Wayne Hall, Jack Henningfield, Kathleen M. Kantak, Brigitte Kieffer, Harald Klingemann, Mary Jeanne Kreek, Sture Liljequist, Rafael Maldonado, Athina Markou, Gina Morato, Katherine Morley, Karen Plafker, Robin Room, Andrey Ryabinin, Allison Smith, Rachel Tyndale, Claude Uehlinger, Frank Vocci e David Walsh.

Este documento foi elaborado no contexto do Programa de Ação Global em Saúde Mental (mhGAP) do Departamento de Saúde Mental e Abuso de Substâncias da Organização Mundial da Saúde, dirigido por Benedetto Saraceno.

Introdução

Este relatório descreve os conhecimentos atuais das neurociências sobre o consumo e a dependência de substâncias psicoativas (ou farmacoldependências)[1]. As neurociências englobam todas as funções do sistema nervoso, especialmente as do cérebro onde as substâncias psicoativas têm a capacidade de alterar a consciência, a disposição e os pensamentos. Este relatório resulta da explosão de conhecimentos em neurociências das últimas décadas, que transformou a nossa compreensão do mecanismo de ação das substâncias psicoativas, e forneceu novos conhecimentos sobre as razões que levam muitas pessoas a consumir tais substâncias e levam outras a fazê-lo de maneira a causar dano a si próprias ou a se tornar dependentes.

Este relatório tornou-se necessário devido aos progressos atingidos pela pesquisa em neurociências, que mostraram ser a farmacodependência um transtorno crônico, recorrente, com uma base biológica e genética, e não uma simples falta de vontade ou de desejo de se libertar. Existem tratamentos e intervenções eficazes para as farmacodependências que implicam intervenções tanto farmacológicas como comportamentais. O preconceito associado ao consumo e à dependência de substâncias psicoativas pode impedir a procura de tratamento assim como a implementação de políticas adequadas relacionadas com prevenção e tratamento. Um estudo da OMS sobre atitudes perante 18 incapacidades em 14 países constatou que o «uso nocivo de substâncias» estava em primeiro ou nos primeiros lugares em termos de desaprovação ou preconceito social, e que o «alcoolismo» não estava longe na maioria das sociedades estudadas (1). Os conhecimentossobre as famacodependências em neurociências fornecem uma oportunidade para esclarecer más interpretações, e eliminar estereótipos incorretos e prejudiciais.

Este relatório inclui informações sobre a carga global das doenças (*global burden of disease*) que o consumo e a dependência de substâncias representam, incluindo estatísticas mundiais, conseqüências do consumo intenso e crônico de substâncias psicoativas para os indivíduos e para a sociedade, e ilustra os efeitos nefastos das farmacodependências em todo o mundo. Discute os efeitos das substâncias psicoativas sobre o cérebro e a maneira como fomentam o desenvolvimento de dependência, juntamente com os fatores genéticos e ambientais que podem predispor ou proteger os indivíduos do desenvolvimento de dependência. Muitos tratamentos, tanto biológicos como psicológicos, foram considerados, bem como suas implicações éticas. Na Conclusão, este relatório apresenta recomendações essenciais bem como as implicações dos conhecimentos oriundos das neurociências sobre as farmacodependências para políticas de saúde pública.

[1] A expressão «consumo de substâncias» é utilizada neste documento em referência a qualquer forma de auto-administração de uma substância psicoativa. É utilizada em vez de «abuso de substâncias» como uma expressão mais geral englobando todos os níveis de consumo, incluindo o consumo ocasional ou prolongado.

Consumo mundial de substâncias psicoativas e danos à saúde

Consumo de tabaco

O consumo mundial de álcool, tabaco e outras substâncias regulamentadas está aumentando rapidamente e contribuindo de maneira importante para a carga das doenças em todo o mundo. A Tabela 1 mostra a prevalência do consumo de tabaco entre adultos e jovens em certos países. O tabagismo está se espalhando rapidamente em países em desenvolvimento e entre mulheres. Atualmente, 50% dos homens e 9% das mulheres em países em desenvolvimento fumam, em comparação com 35% dos homens e 22% das mulheres em países desenvolvidos. A China contribui de maneira importante para a epidemia em países em desenvolvimento. De fato, o consumo *per capita* de cigarros na Ásia e no Extremo Oriente é superior ao de outras partes do mundo, seguido de muito perto pelas Américas e pelos países do leste europeu (2).

Consumo de álcool

Álcool e tabaco são semelhantes em vários aspectos: ambos são substâncias legais, ambos estão largamente disponíveis na maior parte do mundo, e ambos são comercializados de maneira agressiva por companhias multinacionais cujas campanhas de publicidade e promoção têm por objetivo os jovens. Segundo o *Global status report*

Tabela 1. Prevalência de consumo de tabaco entre adultos e jovens em certos países

País	Consumo anual *per capita* de cigarros	Prevalência de consumo de tabaco (%)			
		Adultos		Jovens	
		Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Argentina	1495	46,8	34,4	25,7	30,0
Bolívia	274	42,7	18,1	31,0	22,0
Chile	1202	26,0	18,3	34,0	43,4
China	1791	66,9	4,2	14,0	7,0
EUA	2255	25,7	21,5	27,5	24,2
Gana	161	28,4	3,5	16,2	17,3
Indonésia	1742	59,0	3,7	38,0	5,3
Jordânia	1832	48,0	10,0	27,0	13,4
Malaui	123	20,0	9,0	18,0	15,0
México	754	51,2	18,4	27,9	16,0
Nepal	619	48,0	29,0	12,0	6,0
Peru	1849	41,5	15,7	22,0	15,0
Polônia	2061	44,0	25,0	29,0	20,0
Quênia	200	66,8	31,9	16,0	10,0
Singapura	1230	26,9	3,1	10,5	7,5
Sri Lanka	374	25,7	1,7	13,7	5,8

Fonte: segundo a referência 2.

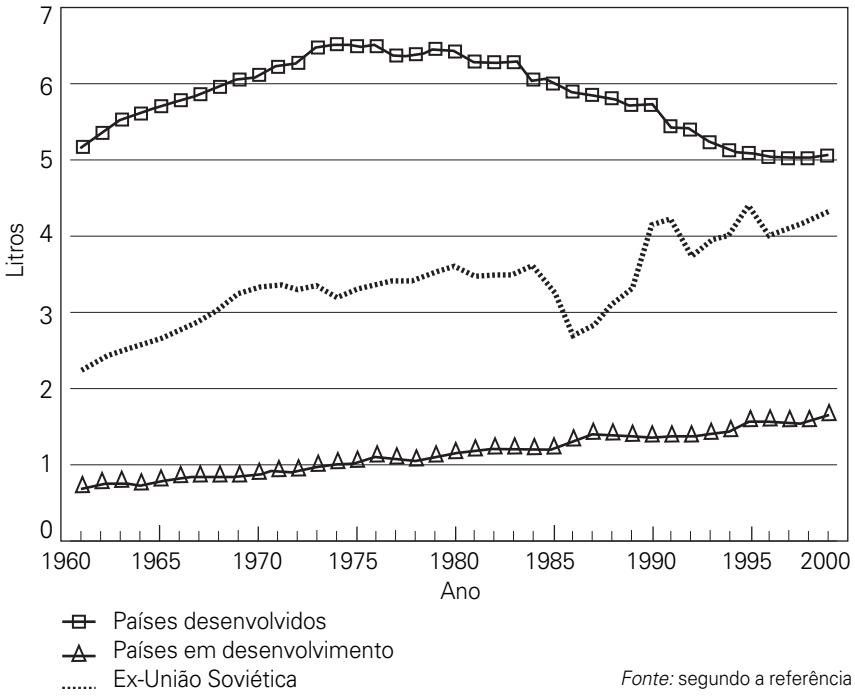
on alcohol (3), e tal como se vê na Figura 1, o nível de consumo de álcool declinou nos últimos 20 anos em países desenvolvidos, mas está aumentando em países em desenvolvimento, especialmente na Região do Pacífico Ocidental onde o consumo anual per capita entre adultos varia entre 5 e 9 litros de álcool puro, e também em países da antiga União Soviética (3). As taxas de consumo de álcool em países asiáticos são, até um certo ponto, responsáveis pelo aumento da taxa em países em desenvolvimento. O nível de consumo de álcool nas Regiões da África, do Mediterrâneo Oriental e da Ásia do Sudeste é muito inferior.

Consumo de substâncias ilícitas

Dados provenientes do Escritório das Nações Unidas contra Drogas e Crime (UNODC) mostram capturas em grande escala de cocaína, heroína, cânabis (maconha) e estimulantes do tipo anfetaminas em diversas partes do mundo. A disponibilidade de cocaína, heroína e cânabis depende do nível de cultivo nos países produtores e no êxito ou fracasso de organizações de traficantes. Contudo, mesmo com melhor aplicação das leis, os usuários parecem sempre ter disponibilidade suficiente.

Segundo avaliações do UNODC (5), cerca de 200 milhões de pessoas consomem um ou outro tipo de substância ilícita. A Tabela 2 mostra que o cânabis é a substância ilícita

Figura 1. Consumo de álcool per capita em adultos (+15) segundo o nível de desenvolvimento do país



Fonte: segundo a referência 4.

mais vulgarmente utilizada, seguida das anfetaminas, da cocaína e dos opióides. O consumo de substâncias ilícitas é uma atividade predominantemente masculina, muito mais do que o consumo de cigarros e de álcool. O consumo de substâncias é também mais prevalecente entre jovens do que em grupos etários mais velhos. Os dados da Tabela 2 mostram que, entre 2000 e 2001, 2,7% da população mundial e 3,9% das pessoas com 15 anos ou mais consumiram cânabis pelo menos uma vez. Em muitos países desenvolvidos, por exemplo Canadá, EUA e países europeus, mais de 2% dos jovens indicaram ter consumido heroína e quase 5% fumado cocaína durante a sua vida. De fato, 8% dos jovens da Europa ocidental e mais de 20% dos jovens dos EUA informaram ter consumido pelo menos um tipo de substância ilícita além de cânabis. Há evidências de um rápidos crescimento do consumo de estimulantes do tipo anfetamina entre adolescentes na Ásia e na Europa. O consumo de substâncias por injeção é também um fenômeno crescente, com implicações para o alastramento da infecção por HIV num número crescente de países (Quadro 1).

Carga das doenças

Há atualmente uma tendência crescente de se avaliar a contribuição do consumo de álcool, tabaco e substâncias ilícitas à carga global das doenças. A primeira tentativa importante teve lugar no âmbito do projeto da OMS sobre carga global das doenças e traumatismos (6). Com base num padrão de medida conhecido como Anos de Vida Ajustados por Incapacidade (DALY), avaliou-se a carga imposta à sociedade por mortes prematuras e anos vividos com incapacidades. O projeto sobre a carga global das doenças mostrou que o tabaco e o álcool eram causas importantes de mortalidade e incapacidade em países desenvolvidos, com o aumento previsto do impacto do tabaco em outras partes do mundo.

De acordo com os dados da Tabela 3, fica evidente que a carga das doenças devida ao consumo de substâncias psicoativas consideradas em seu conjunto é importante: 8,9% em termos de DALYs. Contudo, os resultados carga global das doenças realçam o

Tabela 2. Avaliações da prevalência anual de consumo mundial de substâncias ilícitas, 2000-2001

	Todas as substâncias ilícitas	Canábis	Estimulantes tipo anfetaminas		Cocaína	Todos os opiáceos	Heroína
			Anfeta-minas	Ecstasi			
N.º de usuários (em milhões)	200	162,8	34,3	7,7	14,1	14,9	9,5
Proporção da população mundial (%)	3,4	2,7	0,6	0,1	0,2	0,3	0,16
Proporção de população com 15 anos e mais (%)	4,7	3,9	0,8	0,2	0,3	0,4	0,22

Fonte: segundo a referência 5.

Quadro 1.

Consumo de substâncias injetáveis e o HIV/AIDS

A nível mundial, a percentagem de pessoas vivendo com o HIV/AIDS que também consomem substâncias psicoativas injetáveis é de 5% ou seja 2,1 milhão de pessoas em mais de 100 países.

A nível mundial, a proporção de adultos vivendo com o HIV/AIDS que adquiriram o HIV devido a consumo de substâncias psicoativas injetáveis é de 5%, embora este valor varie enormemente segundo a região. Atinge 50-90% no leste da Europa, na Ásia Central e Oriental e em regiões do Pacífico, e 25-50% na América do Norte e na Europa Ocidental.

O tratamento e prevenção do consumo de substâncias psicoativas injetáveis pode ajudar a prevenção da transmissão da infecção por HIV.

A prevenção e o tratamento de casos de HIV/AIDS devem ser integrados no tratamento das farmacodependências.

Tabela 3. Percentagem de mortalidade mundial total e DALYs atribuída a tabaco, álcool e substâncias ilícitas

Factor de risco	Países em desenvolvimento com grande mortalidade		Países em desenvolvimento com baixa mortalidade		Países desenvolvidos		Em todo o mundo
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
Mortalidade							
Tabaco	7,5	1,5	12,2	2,9	26,3	9,3	8,8
Álcool	2,6	0,6	8,5	1,6	8,0	-0,3	3,2
Drogas ilícitas	0,5	0,1	0,6	0,1	0,6	0,3	0,4
DALYs							
Tabaco	3,4	0,6	6,2	1,3	17,1	6,2	4,1
Álcool	2,6	0,5	9,8	2,0	14,0	3,3	4,0
Drogas ilícitas	0,8	0,2	1,2	0,3	2,3	1,2	0,8

Fonte: segundo a referência 7.

fato que a maior parte dos problemas de saúde no mundo são devidos mais a substâncias lícitas do que ilícitas.

Entre os dez principais fatores de risco, em termos da carga das doenças evitáveis, o tabaco era o quarto e o álcool quinto em 2000, e continuam no alto da lista nas previsões para 2010 e 2020. O tabaco e o álcool contribuíram com 4,1% e 4,0%, respectivamente, para a carga das doenças em 2000, enquanto as substâncias ilícitas contribuíram com 0,8%. Os danos atribuídos ao tabaco e ao álcool são especialmente graves entre homens nos países desenvolvidos (principalmente na Europa e na América do Norte). A razão é

que, em tais países, os homens têm uma longa história de envolvimento significativo com o tabaco e o álcool, e a esperança de vida dos seus povos é suficientemente longa para que se desenvolvam problemas de saúde relacionados com substâncias.

Conseqüências prejudiciais do consumo de substâncias psicoativas e seus mecanismos de ação

Na maioria dos casos, as pessoas consomem substâncias psicoativas porque esperam tirar benefício de tal consumo, seja por prazer ou para evitar dores, incluindo o consumo social. Mas o seu consumo também implica potencial de dano, a curto ou a longo prazo.

Os principais efeitos nocivos do consumo de substâncias podem ser divididos em quatro categorias (ver Figura 2). Em primeiro lugar, temos os efeitos crônicos para a saúde. No caso do álcool, isto inclui cirrose do fígado e uma série de outras doenças crônicas; no caso do tabaco fumado sob a forma de cigarro, inclui câncer do pulmão, enfisema e outras doenças crônicas. O consumo de heroína injetável, com a partilha de agulhas, é um vetor importante da transmissão de agentes infecciosos tais como o HIV (ver Quadro 1) e os vírus das hepatites B e C em muitos países. Em segundo lugar, temos os efeitos biológicos, agudos ou a curto prazo, da substância sobre a saúde, que incluem principalmente dose excessiva (*overdose*), para drogas tais como os opióides e o álcool,

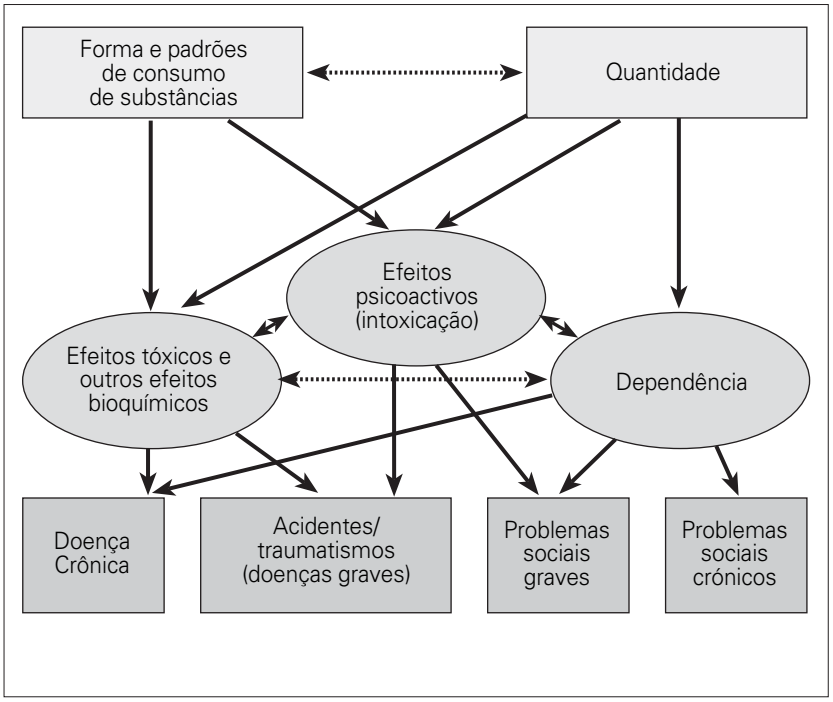
Nesta categoria também estão classificados os acidentes devidos a efeitos de substâncias sobre a coordenação física, a concentração e o discernimento, em circunstâncias onde sejam necessárias tais qualidades. Os acidentes resultantes da condução de veículos depois de consumo de álcool ou de outra substância são bem evidentes nesta categoria, mas também estão incluídos outros acidentes, suicídios e (pelo menos no caso de álcool) agressões. A terceira e quarta categoria de efeitos nocivos incluem conseqüências sociais prejudiciais: problemas sociais graves, tais como separações bruscas ou detenções, e problemas sociais crônicos, tais como incapacidades em relação ao trabalho ou ao papel na família.

Consumo e farmacodependências em relação a neurociências

Tal como definida pela CID-10, a dependência de substâncias inclui seis critérios (ver Quadro 2); uma pessoa com pelo menos três é diagnosticada como «dependente». Os critérios utilizados pela American Psychiatric Association são semelhantes.

Como se pode ver no Quadro 2, os dois critérios mais facilmente avaliados biologicamente são o terceiro e o quarto: abstinência – ocorrência de sintomas físicos e psicológicos quando o consumo da substância é reduzido ou interrompido, e tolerância – fato de haver necessidade de quantias crescentes da substância para obter o mesmo efeito, ou da quantia habitual produzir menos efeito. Os outros quatro critérios incluem elementos cognitivos, que são menos acessíveis a avaliações biológicas, mas graças a técnicas de neuroimagem estão se tornando quantificáveis. Também é importante não esquecer que os critérios de dependência incluem conseqüências sanitárias e sociais.

Figura 2. Mecanismos relacionando o consumo de substâncias psicoactivas a problemas de saúde e sociais



Fonte: segundo a referência 8.

Neuroanatomia, neurobiologia e farmacologia

A dependência é um transtorno da função cerebral ocasionado pelo consumo de substâncias psicoativas. Estas substâncias afetam os processos cerebrais normais da senso-percepção, das emoções e da motivação. Contudo, tal como com qualquer transtorno específico a um órgão ou sistema, é preciso primeiro compreender a função normal de tal órgão ou sistema para compreender a sua disfunção. Como o cérebro controla o comportamento e os pensamentos, os seus transtornos podem resultar em sintomas de comportamento muitíssimo complexos. O cérebro pode sofrer de muitos tipos de doenças e traumas, desde afecções neurológicas como acidentes cerebrovasculares e epilepsia, a doenças neurodegenerativas como as doenças de Parkinson e Alzheimer, e lesões infecciosas ou traumáticas. Em cada um destes casos, o comportamento é considerado como fazendo parte do transtorno.

No caso da dependência, o comportamento é igualmente complexo, mas está principalmente relacionado com os efeitos a curto ou a longo prazo das substâncias sobre o cérebro. Os tremores da doença de Parkinson, os acessos de epilepsia, mesmo a melancolia da depressão são largamente reconhecidos e aceitos como sintomas de uma patologia cerebral subjacente. A dependência de substâncias não foi reconhecida

Quadro 2.

Critérios de dependência de substâncias segundo a CID-10

Presença de três ou mais dos seguintes sintomas em qualquer momento durante o ano anterior:

1) Um desejo forte ou compulsivo para consumir a substância;
2) Dificuldades para controlar o comportamento de consumo de substância em termos de início, fim ou níveis de consumo;
3) Estado de abstinência fisiológica quando o consumo é suspenso ou reduzido, evidenciado por: síndrome de abstinência característica; ou consumo da mesma substância (ou outra muito semelhante) com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência;
4) Evidência de tolerância, segundo a qual há a necessidade de doses crescentes da substância psicoativa para obter-se os efeitos anteriormente produzidos com doses inferiores;
5) Abandono progressivo de outros prazeres ou interesses devido ao consumo de substâncias psicoativas, aumento do tempo empregado em conseguir ou consumir a substância ou recuperar-se dos seus efeitos;
6) Persistência no consumo de substâncias apesar de provas evidentes de conseqüências manifestamente prejudiciais, tais como lesões hepáticas causadas por consumo excessivo de álcool, humor deprimido conseqüente a um grande consumo de substâncias, ou perturbação das funções cognitivas relacionada com a substância. Devem fazer-se esforços para determinar se o consumidor estava realmente, ou poderia estar, consciente da natureza e da gravidade do dano.

Fonte: segundo a referência 9.

previamente como um transtorno do cérebro da mesma maneira que as doenças psiquiátricas e mentais também não o foram. Contudo, com os progressos recentes em neurociências, é evidente que tal dependência é um transtorno cerebral tanto quanto como qualquer outra doença neurológica ou psiquiátrica. Novas tecnologias de investigação permitem visualizar e medir alterações na função cerebral desde o nível molecular e celular a alterações em processos cognitivos complexos que ocorrem com o consumo de substâncias a curto e a longo prazo.

Progressos importantes da investigação em neurociências sobre a dependência resultaram do desenvolvimento e utilização de técnicas, conhecidas como técnicas de neuroimagem, que permitem a visualização *in vivo* da função e estrutura do cérebro humano. Graças a tais técnicas, os investigadores podem ver o que acontece tanto ao nível de receptores como ao nível de alterações globais no metabolismo e circulação sanguínea em várias regiões do cérebro. Para ver onde as substâncias atuam no cérebro, podem observar-se imagens desde o momento da administração de tais substâncias, e

também após consumo a longo prazo para observar os efeitos sobre as funções cerebrais normais. Um exemplo de uma dessas técnicas é a imagem obtida por ressonância magnética (RM) que utiliza campos magnéticos e ondas de radiofreqüência para produzir imagens de estruturas do cérebro em duas ou três dimensões de grande qualidade (10-12). Tais imagens podem ser extremamente detalhadas. Embora o RM só forneça imagens estáticas da anatomia do cérebro, o RM funcional (fRM) pode fornecer informações funcionais sobre a atividade cerebral graças à comparação do grau de oxigenação do sangue.

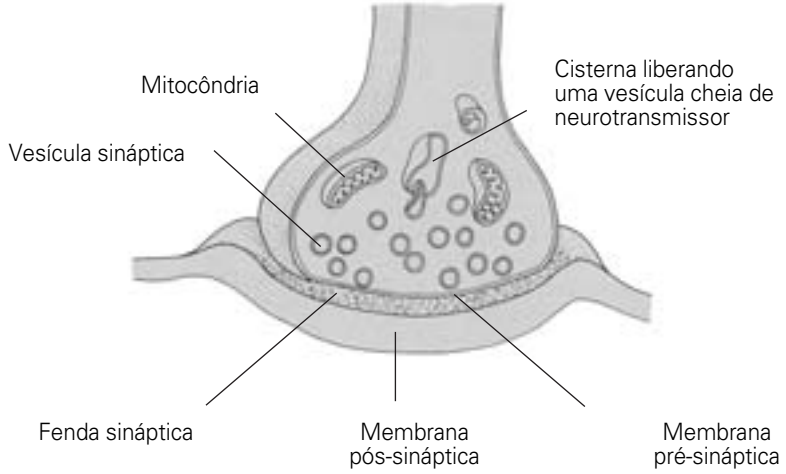
Outra técnica de imagem importante e útil é a tomografia por emissão de pósitrons (TEP) (10-12). A exploração por TEP fornece informações sobre a atividades metabólica numa dada região do cérebro. Normalmente, injeta-se em uma pessoa um composto radioativo que pode ser rastreadoo na corrente sanguínea cerebral. Obtêm-se imagens de duas ou três dimensões com cores diferentes numa exploração por TEP indicando níveis diferentes de atividade (azul e verde indicam zonas de baixa atividade e amarelo e vermelho zonas de maior atividade). Utilizando compostos diferentes, as explorações TEP podem ser usadas para mostrar a circulação sanguínea, o metabolismo do oxigênio e da glicose, e concentrações de medicamentos nos tecidos do cérebro.

Mecanismos cerebrais: neurobiologia e neuroanatomia

O cérebro está altamente organizado em várias regiões distintas com funções especializadas. Uma destas regiões, o tronco cerebral, contém estruturas que são vitais, tais como os centros de controle da respiração e da vigilância. O mesencéfalo é uma região que contém muitas zonas de importância para a dependência de substâncias psicoativas por estarem implicadas na motivação e na aprendizagem de importantes estímulos ambientais, e no reforço de comportamentos que produz conseqüências agradáveis e essenciais para a vida, tal como comer e beber. O prosencéfalo é mais complexo, e nos seres humanos o seu córtex é muito desenvolvido permitindo pensamentos abstratos e planejamento, e associações de pensamentos e lembranças. Foi demonstrado com técnicas de imagem do cérebro que regiões específicas do prosencéfalo são ativadas por estímulos que induzem, na pessoa dependente, uma necessidade imperiosa («*craving*») de consumir uma dada substância, e que outras regiões funcionam de maneira anormal depois da ingestão aguda ou crônica de substâncias e da dependência instalada.

No cérebro, as células nervosas ou neurônios comunicam entre si através de mensageiros químicos que são liberados nas sinapses (ver Figura 3). Quando um neurônio é excitado, o corpo da célula envia um sinal elétrico ao longo de um prolongamento conhecido como axônio, que tanto pode ser curto para atingir neurônios próximos como ser longo para atingir outras regiões do cérebro. Na extremidade do axônio existe um botão terminal. Para transmitir a mensagem do botão terminal de um axônio ao neurônio seguinte, é preciso atravessar um espaço denominado sinapse ou fenda sináptica. O neurônio que envia a mensagem, ou neurônio pré-sináptico, libera substâncias químicas para o neurônio receptor ou neurônio pós-sináptico. Estas substâncias químicas, ou neurotransmissores, têm estruturas e funções específicas e o tipo do agente libertado depende do tipo do neurônio. Alguns dos neurotransmissores

Figura 3. Botão terminal e sinapse
A figura mostra a função normal de liberação de neurotransmissores



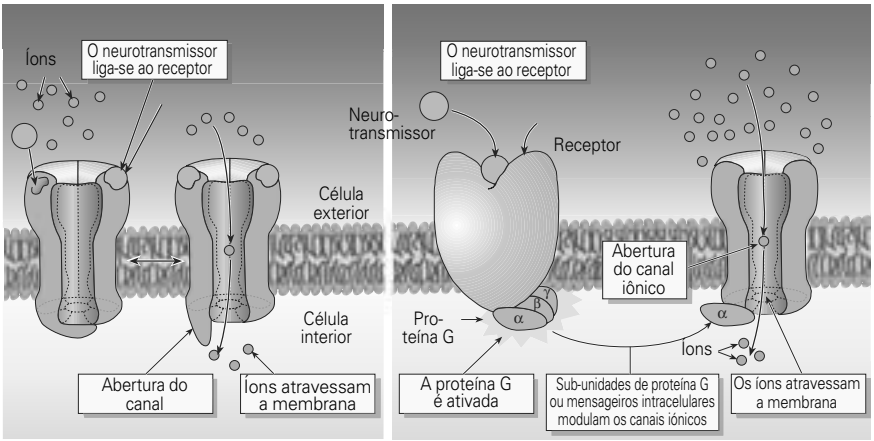
Fonte: Pinel JPJ (1990) *Biopsychology*. Boston, MA: Allyn & Bacon. Com autorização dos editores.

mais estudados e que estão relacionados com substâncias psicoativas são a dopamina, a serotonina, a norepinefrina, o GABA (ácido gama-aminobutírico), o glutamato e os opióides endógenos.

O cérebro contém dezenas de tipos diferentes de mensageiros químicos. Cada neurotransmissor específico liga-se a um receptor específico tal como uma chave a uma fechadura (ver Figura 4). A relação de neurotransmissor a receptor pode resultar num certo número de diferentes alterações na membrana pós-sináptica. Os receptores recebem o nome do tipo de neurotransmissor com o qual se ligam de preferência, por exemplo, receptores de dopamina e receptores de serotonina. Cada tipo de receptor também tem muitos subtipos. As substâncias psicoativas têm a propriedade de imitar os efeitos de neurotransmissores naturais ou endógenos, ou de interferir com a função normal do cérebro bloqueando uma função, ou alterando os processos normais de acumulação, liberação e eliminação de neurotransmissores. Um mecanismo importante de atuação das substâncias psicoativas é o bloqueio da recaptura de um neurotransmissor depois da sua liberação pelo terminal pré-sináptico. A recaptura é um mecanismo normal de eliminação do transmissor da sinapse pela membrana pré-sináptica. Bloqueando a recaptura, os efeitos normais do neurotransmissor são exacerbados. As substâncias psicoativas que se ligam e reforçam as funções dos receptores são chamadas agonistas, enquanto as que se ligam para bloquear a função normal são chamadas antagonistas.

Figura 4. Dois tipos de sinapses químicas

O primeiro esquema mostra a ligação e abertura de um canal iônico ativadas por um ligante.
O segundo mostra a ativação de um receptor de proteína G resultando na abertura de um canal iônico via um segundo mensageiro.



Fonte: Rosenzweig MR, Leiman AL, Breedlove SM (1999) *Biological psychology,* 2ª.ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
Com autorização dos editores.

Psicofarmacologia da dependência de diferentes classes de substâncias

As substâncias psicoativas mais comuns podem ser divididas em depressores (por exemplo, álcool, sedativos/hipnóticos, solventes voláteis), estimulantes (por exemplo, nicotina, cocaína, anfetaminas, *ecstasy)*, opióides (por exemplo, morfina e heroína) e alucinógenos (por exemplo, PCP, LSD, cânabis).

As diferentes substâncias psicoativas têm maneiras diferentes de agir no cérebro para produzir os seus efeitos. Ligam-se a tipos diferentes de receptores, e podem aumentar ou diminuir a atividade dos neurônios graças a vários mecanismos diferentes. Em conseqüência, têm diferentes efeitos sobre o comportamento, diferentes taxas de desenvolvimento de tolerância, diferentes sintomas de abstinência, e diferentes efeitos a curto e a longo prazo (Tabela 4). Contudo, as substâncias psicoativas têm similaridades na maneira em que afetam regiões importantes do cérebro ligadas a motivação, e isto é um aspecto importante em relação às teorias do desenvolvimento da dependência.

Tabela 4. Resumo dos efeitos de substâncias psicoativas

Substância	Mecanismo de ação primário	Tolerância e abstinência	Consumo prolongado
Etanol	Aumenta os efeitos inibitórios de GABA e diminui os efeitos de excitação do glutamato. Efeitos de reforço provavelmente relacionados com maior atividade na via mesolímbica da dopamina	Desenvolvimento de tolerância devido a maior metabolismo no fígado, e alterações nos receptores do cérebro. Abstinência de consumo crônico pode incluir tremores, transpiração, fraqueza, agitação, cefaléias, náuseas, vômitos, convulsões, *delirium tremens*	Alteração da função e da estrutura cerebrais, especialmente do córtex pré-frontal; perturbações cognitivas; diminuição do volume do cérebro.
Hipnóticos e sedativos	Facilitam a ação de neurotransmissores inibitórios endógenos	Desenvolvimento rápido de tolerância para a maior parte dos efeitos (exceto anticonvulsivantes) devido a alterações nos receptores do cérebro. Abstinência caracterizada por ansiedade, aumento do estado de vigília, inquietação, insônia, excitabilidade, convulsões.	Perturbações da memória.
Nicotina	Ativa os receptores colinérgicos nicotínicos. Aumenta a síntese e libertação da dopamina.	Desenvolvimento de tolerância através de fatores metabólicos, assim como alterações nos receptores. Abstinência caracterizada por irritabilidade, hostilidade, ansiedade, disforia, depressão, diminuição do ritmo cardíaco, aumento do apetite.	Os efeitos do tabaco sobre a saúde são bem conhecidos; difícil de dissociar os efeitos da nicotina dos outros componentes do tabaco.
Opióides	Ativam os receptores Mu e delta abundantes em zonas do cérebro implicadas em respostas a substâncias psicoativas, tais como na via mesolímbica da dopamina.	A tolerância ocorre devido a alterações a curto e longo prazo do receptor, e adaptações nos mecanismos de sinalização intracelular. A abstinência pode ser grave e caracteriza-se por lacrimejamento, coriza, bocejos, transpiração, inquietação, arrepios, câibras, dores musculares.	Alterações a longo prazo em receptores de opióides e peptídeos; adaptação a respostas de recompensa, aprendizado e estresse.

Tabela 4. (cont.)

Substância	Mecanismo de ação primário	Tolerância e abstinência	Consumo prolongado
Canabinóides	Ativam os receptores de canabinóides. Também aumentam a atividade da dopamina na passagem mesolímbica	Desenvolvimento rápido de tolerância à maior parte dos efeitos. Abstinência rara, talvez devido à meia-vida dos canabinóides	A exposição a longo prazo ao cânabis pode produzir incapacidade cognitiva durável. Também existe o risco de agravamento de doença mental.
Cocaína	A cocaína impede a recaptura de transmissores como a dopamina, prolongando assim os seus efeitos.	É possível que ocorra tolerância aguda a curto prazo. Não há muitas provas de abstinência, mas a depressão é comum entre pessoas dependentes que deixam de consumir a droga.	Foram encontradas deficiências cognitivas, anomalias em regiões específicas do córtex, insuficiências na função motora, e diminuição do tempo de reação
Anfetaminas	Aumentam a liberação de dopamina dos nervos terminais e inibe a recaptura de dopamina e transmissores relacionados.	A tolerância desenvolve-se rapidamente em relação a efeitos comportamentais e fisiológicos. A abstinência caracteriza-se por fadiga, depressão, ansiedade e necessidade imperiosa da droga.	Perturbações do sono, ansiedade, perda de apetite, alterações em receptores cerebrais de dopamina, alterações metabólicas regionais, insuficiências motoras e cognitivas (13,14).
Ecstasy	Aumento da liberação de serotonina e bloqueio da sua recaptura.	Pode desenvolver-se tolerância em certas pessoas. Os sintomas mais comuns de abstinência são depressão e insônia.	Dano a sistemas serotonérgicos cerebrais, complicações comportamentais e fisiológicas. Problemas psiquiátricos e físicos a longo prazo, tais como perturbações da memória, da tomada de decisões e do autocontrole, paranóia, depressão e ataques de pânico (15,16).
Substâncias voláteis	Afetam muito provavelmente os transmissores inibidores, da mesma maneira que outros sedativos e hipnóticos. Ativação da dopamina mesolímbica.	Desenvolve-se uma certa tolerância difícil de avaliar. Durante a abstinência, aumento da vulnerabilidade a convulsões.	Alterações da ligação e da função dos receptores de dopamina; diminuição da função cognitiva; problemas psiquiátricos e neurológicos.
Alucinogéneos	Substâncias diferentes atuam sobre diferentes receptores do cérebro tais como receptores de serotonina, glutamato e acetilcolina.	A tolerância desenvolve-se rapidamente a efeitos físicos e psicológicos. Não há provas de abstinência.	Episódios psicóticos agudos ou crônicos, revivescência ou renovação de efeitos da substância muito depois do seu consumo.

Bases neurobiológicas e biocomportamentais do desenvolvimento de farmacodependências

A dependência como um processo de aprendizagem que envolve zonas essenciais do cérebro

O desenvolvimento de dependência pode ser considerado como parte de um processo de aprendizagem no sentido em que alterações duráveis resultam da interação de substâncias psicoativas com seu ambiente. Uma pessoa consome uma substância e sente um efeito psicoativo altamente satisfatório ou reforçador que, ativando os circuitos no cérebro torna mais provável que tal comportamento se repita.

Contudo, não são unicamente os efeitos de satisfação que podem justificar a razão pela qual certas substâncias psicoativas podem conduzir a todos os comportamentos associados à dependência (quadro 2). Da mesma maneira, a dependência física de substâncias, demonstrada por sintomas de abstinência quando se interrompe o seu consumo, pode contribuir para o consumo e a dependência, mas por si só não explica o desenvolvimento e a conservação de tal dependência, especialmente depois de longos períodos de abstinência. E o que dizer de substâncias psicoativas que fazem com que as pessoas percam os seus empregos e famílias persistindo no consumo de tais substâncias? Qual é o processo pelo qual o comportamento de consumo de substâncias em certas pessoas evolui para padrões de comportamento compulsivos de procura e consumo, à custa da maior parte de outras atividades, e que provoca a incapacidade de parar com tal consumo, isto é, o problema de recaída? A responsabilidade parece residir numa ação combinada e complexa de fatores psicológicos, neurobiológicos e sociais.

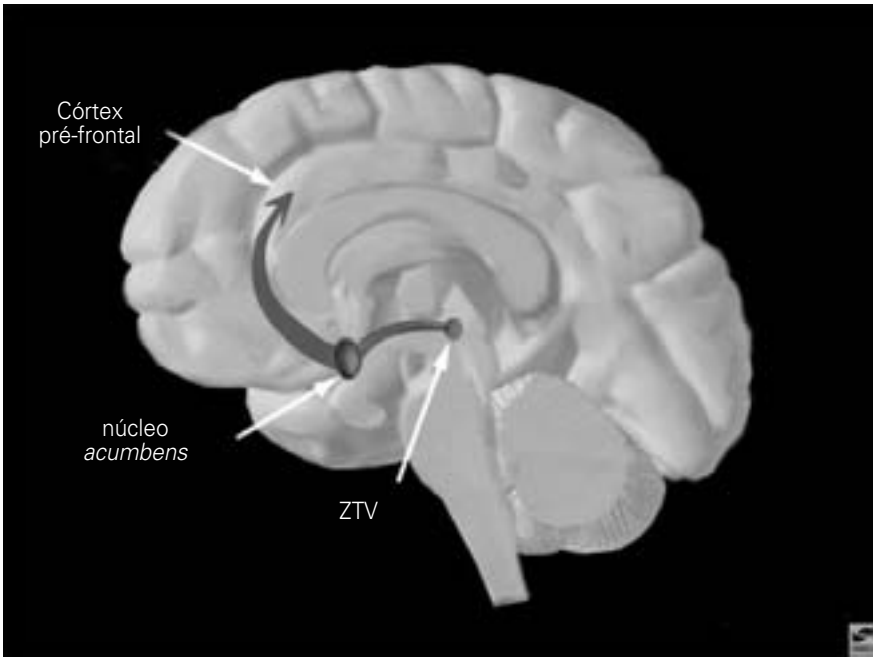
Processos biocomportamentais na base da dependência

O cérebro tem sistemas que se desenvolveram para orientar e dirigir o comportamento para estímulos vitais para a sobrevivência. Por exemplo, estímulos associados a alimentos, água e parceiros sexuais ativam vias específicas, e reforçam os comportamentos que levam à obtenção dos objetivos correspondentes. As substâncias psicoativas ativam artificialmente tais vias mas de maneira muito forte resultando em motivação reforçada para continuação de tal comportamento. Assim, e de acordo com esta teoria, a dependência é o resultado de uma complexa interação dos efeitos fisiológicos das substâncias em zonas cerebrais associadas à motivação e às emoções, em combinação com ßaprender as relações entre substâncias e dicas comportamentais.

Via mesolímbica da dopamina

Embora cada classe de substâncias psicoativas tenha o seu próprio e único mecanismo de ação farmacológica primária (Quadro 4), muitas também ativam a via mesolímbica da dopamina (ver Figura 5), embora através de mecanismos diferentes dependendo da substância. A via mesolímbica da dopamina reside numa zona do cérebro conhecida como mesencéfalo ou cérebro médio, e é o sistema mais fortemente implicado no potencial de produção de farmacodependências psicoativas (17). A zona tegmental ventral e uma região com a qual se comunica, conhecida como o *nucleus accumbens*, são duas zonas muitos importantes para as farmacodependências. A zona tegmental ventral é uma zona rica em neurônios contendo o neurotransmissor dopamina. Os

Figura 5. Via mesolímbica da dopamina



Fonte: NIDA website http://www.drugabuse.gov/pubs/teaching/largegifs/slide-9.gif

corpos celulares de tais neurônios enviam projeções às regiões do cérebro implicadas em emoções, pensamentos, memórias e planejamento e execução de comportamentos. O núcleo *acumbens* é uma zona cerebral muito importante implicada em motivação e aprendizagem, e na sinalização do valor de motivação dos estímulos (18, 19). As substâncias psicoativas aumentam a liberação de dopamina no núcleo *acumbens* o que se pensa ser um fator importante de reforço.

Motivação e estímulo

Os conceitos de motivação e de estímulo são importantes em relação às farmacodependências. Foi demonstrado que a via mesolímbica da dopamina do cérebro está estreitamente implicada em processos de motivação, isto é, os estímulos reconhecidos como importantes para a sobrevivência recebem do cérebro uma importância especial. A motivação é a atribuição de recursos de atenção e comportamento a estímulos em relação às suas conseqüências previsíveis. Os estímulos provocam uma resposta com base nas suas conseqüências previsíveis. Por exemplo, se uma pessoa não tem fome, os estímulos visuais e olfativos associados a alimentos terão pouco efeito sobre o seu comportamento ou atenção (motivação). Contudo, se a pessoa tem fome, a vista e o cheiro dos alimentos pode chamar a sua atenção e levá-la a procurar obter comida. Se a pessoa está esfomeada e não tem meios de obter alimentos, pode mesmo ser levada a

roubar ou a cometer um crime para os obter. Isto chama-se resposta a um estímulo motivador, ou seja, resposta em termos do valor do estímulo e da motivação para obtê-lo.

Nas farmacodependências, as substâncias psicoativas ativam de maneira repetida os sistemas cerebrais de motivação que são normalmente ativados por estímulos importantes tais como comida, água, perigo e parceiros sexuais. O cérebro é «levado» pelas substâncias a reagir como se estas e seus estímulos associados fossem biologicamente necessários. Com exposição repetida, a associação torna-se cada vez mais forte suscitando uma maior resposta comportamental e neuroquímica. Isto é conhecido como sensibilização de estímulo, de acordo com o qual as substâncias psicoativas e os estímulos associados ao seu consumo tomam uma importância de motivação e de comportamento crescente (20). Através de processos de aprendizagem por associação, a motivação para consumo de substâncias psicoativas pode ser fortemente ativada por estímulos (meio ambiente, pessoas, objetos) associados ao consumo de substâncias, provocando desejo ou ânsia que podem dominar as pessoas e causar recaídas mesmo depois de longos períodos de abstinência. Isto também contribui para nos fazer compreender por que razão os sintomas de abstinência não conseguem, por si sós, explicar o campo total da dependência, pois mesmo pessoas que abandonaram completamente uma dada substância, podem recair em resposta a várias situações diferentes.

Quando se estuda a dependência, é importante não esquecer que, durante as suas vidas, muitas pessoas experimentam muitas substâncias potencialmente produtoras de dependência, embora a maioria não se torne dependente. Existem também diferenças individuais quanto à vulnerabilidade às farmacodependências devidas a fatores ambientais e genéticos.

Bases genéticas das diferenças individuais na vulnerabilidade às farmacodependências

Há muitos fatores individuais, culturais, biológicos, sociais e ambientais que se conjugam para aumentar ou diminuir as probabilidades de um dado indivíduo consumir uma substância psicoativa. Embora os fatores apresentados no Quadro 3 estejam mais relacionados com a iniciação ao consumo de substâncias do que a dependência, muitos deles são comuns aos dois casos.

Um aspecto da pesquisa em neurociências estuda a maneira como as substâncias psicoativas atuam em termos da herança biológica comum compartilhada por todos os seres humanos. O seu contraponto é a investigação genética que se concentra sobre as diferenças da ação das substâncias entre os seres humanos que se podem atribuir a heranças genéticas diferentes. Além dos fatores sociais e culturais, as diferenças em constituições genéticas explicam uma parte importante das variações em consumo de substâncias psicoativas e dependência em indivíduos. Contudo, identificar os genes implicados não é tarefa simples.

Embora certas doenças sejam causadas por um único gene, tal como na doença de Huntington, outros transtornos, conhecidos como transtornos complexos, parecem ser causados pela interação de vários genes com fatores ambientais. A dependência é um deles. Assim, a exposição a substâncias psicoativas pode ter um efeito muito maior numa

Quadro 3.

Consumo de substâncias psicoativas: fatores de risco e de proteção

Fatores de risco	Fatores de proteção
Ambientais	**Ambientais**
• disponibilidade de drogas • pobreza • mudanças sociais • cultura do círculo de amigos • profissão • normas e atitudes culturais • políticas sobre drogas, tabaco e álcool	• situação econômica • controle de situações • apoio social • integração social • acontecimentos positivos da vida
Individuais	**Individuais**
• pré-disposição genética • vítima de maus-tratos quando criança • transtornos da personalidade • problemas de ruptura familiar e dependência • fracos resultados escolares • exclusão social • depressão e comportamento suicida	• capacidade de resolução de dificuldades • eficácia • percepção dos riscos • otimismo • comportamento favorecendo a saúde • capacidade de resistência à pressão social • comportamento geral saudável

Fonte: reproduzido das referências 21-24.

pessoa com vulnerabilidade genética a dependência do que em outra que não a tem. Isto também torna mais complicado o estudos da genética das farmacodependências, embora nos últimos anos se tenham feito grandes progressos na identificação dos genes capazes de contribuir para o desenvolvimento da dependência. Estudos de padrões de transmissão familiar, em gêmeos monozigotos e dizigotos, e em indivíduos adotados, fornecem informações sobre a importância dos fatores herdados para as farmacodependências. Outros tipos de estudo abordam a transmissão de traços relacionados para tentar identificar *regiões* de genes que possam ser importantes. Os estudos sobre genes eventualmente implicados examinam genes que possam logicamente estar implicados em farmacodependências, tais como os genes de receptores de opióide para a dependência de opióides.

Em relação ao consumo de tabaco, há provas de uma hereditariedade importante em diferentes populações, sexos e idades (25, 26). Os estudos sugerem a probabilidade de

Tabela 5. Tratamentos farmacológicos das farmacodependências

Substância	Tratamento	Eficácia
Álcool	O acamprosato é uma substância sintética com semelhanças estruturais a um aminoácido natural. Restabelece a atividade normal dos neurônios que ficaram super excitados devido à exposição crônica ao álcool	De maneira geral, os pacientes tratados com acamprosato mostram um aumento importante na taxa de tratamentos completados, taxa de abstinência e/ou duração acumulada da abstinência, em comparação com pacientes tratados com placebo (73).
	Naltrexona: bloqueia os receptores opióides.	Naltrexona é eficaz para reduzir as recaídas e ajudar a pessoa a manter a abstinência e a diminuir o consumo de álcool (74).
	O dissulfiram interfere com o metabolismo normal do acetaldeído, um metabolito do álcool. Os níveis altos de acetaldeído provocam uma reação desagradável, que tem por finalidade provocar aversão ao consumo de álcool (75).	A eficácia do dissulfiram é variável, complicada pela necessidade de ajustar cuidadosamente a dose, e de uma grande cooperação por parte do paciente (75).
Nicotina	Substituição da nicotina por adesivos transdérmicos ou pastilhas com nicotina.	Todas as terapias de substituição da nicotina são igualmente eficazes para ajudar as pessoas a deixar de fumar, e, em combinação com o aumento de anúncios do serviço público nos meios de comunicação de massa sobre os perigos do tabaco, conseguiram um aumento nítido no deixar de fumar.
	Bupropiona: inibidor fraco de recaptura de norepinefrina e dopamina, e bloqueador dos receptores de nicotina	A bupropiona melhora as taxas de abstinência de fumantes, especialmente em combinação com um tratamento de substituição de nicotina (76, 77).
	Imunoterapia: foram propostas vacinas que podem impedir a nicotina de agir no cérebro.	As vacinas ainda não estão prontas para testes clínicos. Experiências com ratos deram resultados promissores.
Heroína	Metadona (agonista sintético de opióides)	O tratamento com metadona é seguro e muito eficaz para ajudar pessoas a deixar de consumir heroína, especialmente em combinação com terapias comportamentais ou aconselhamento e outros serviços de apoio.
	Buprenorfina: agonista parcial no receptor de opióide mu e antagonista fraco no receptor Kapa de opióides.	Tempo de ação relativamente longo e bom perfil de segurança.

Tabela 5. (cont.)

Substância	Tratamento	Eficácia
	Levo-alfa-acetilmetadol (LAAM): um opióide sintético	Um opióide sintético de longa ação que pode ser utilizado para tratar a dependência de heroína. Como só precisa ser tomado três vezes por semana, é uma terapia mais fácil para os pacientes.
	A naltrexona bloqueia os efeitos da morfina, heroína e outros opióides agindo como antagonista nos receptores opióides.	Esta terapia começa depois de uma desintoxicação controlada por médico, pois a naltrexona não protege contra os efeitos de abstinência e pode de fato precipitar sintomas de abstinência em pessoas dependentes. A naltrexona não tem, por si mesma, efeitos subjetivos nem potencial para o desenvolvimento de dependência. A não adesão do paciente ao tratamento é um problema comum. Assim, para que um tratamento dê resultado é necessário que também se exista uma relação terapêutica positiva, um aconselhamento ou terapia eficaz, e um controle cuidadoso da observância do tratamento.
Cocaína	O GBR 12909 é um inibidor da recaptura de dopamina, que antagoniza os efeitos da cocaína nos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos em ratos (78) e que bloqueia a autoadministração de cocaína em macacos *rhesu* (79).	Os testes clínicos desta substância estão em fase de planejamento.
	Imunoterapias: a cocaína é seqüestrada na corrente sanguínea por anticorpos específicos à cocaína que evitam a sua entrada no cérebro.	Testes clínicos em curso.
Sedativos/ hipnóticos	Redução lenta da dose da substância acompanhada de terapia comportamental.	Efetiva.

existirem muitos genes diferentes que contribuem para o desenvolvimento e a persistência do consumo de tabaco (27-29). Os genes implicados no metabolismo da nicotina podem ser importantes fatores de risco de tabagismo; e variações em tais genes são provavelmente uma determinante importante dos níveis de acumulação da nicotina no cérebro.

Existe uma hereditariedade importante em relação à dependência de álcool, assim como à freqüência e à quantidade de álcool consumido (30-37). Os genes que podem ser importantes nesta associação estão implicados no metabolismo do álcool (38), e com os receptores de neurotransmissores GABAérgicos (38), serotonérgicos (39) e dopami-

nérgicos (38). Também foram identificadas variações genéticas em enzimas metabolizadoras do álcool como possivelmente subjacentes a algumas das variações no consumo de álcool (40-42). Certos estudos mostraram que a hereditariedade da dependência de opióides é grande, avaliada em quase 70% (e.g. 43). Isto pode ser devido a diferenças hereditárias em receptores de opióides ou enzimas metabolizadoras de opióides.

Também há uma contribuição genética ao consumo e à dependência combinada de álcool, tabaco e outras substâncias (30, 43-48). Calcula-se que o risco de farmacodependências é oito vezes maior entre familiares de pessoas dependentes de uma vasta gama de substâncias, incluindo opióides, cânabis, sedativos e cocaína, do que entre grupos de controle (49, 50).

Tais resultados fornecem uma indicação das promessas que a pesquisa genética oferece. Os dados genéticos podem e foram utilizados para melhorar os nossos conhecimentos sobre a origem da dependência e variações em risco entre indivíduos. Uma vez identificados os genes que alteram a predisposição para dependência, um desafio importante será compreender como é que tais genes interagem com as influências ambientais na dependência (51). Esta informação poderá servir de base a novos meios de diagnóstico assim como a novos tratamentos comportamentais e farmacológicos.

A triagem genética, baseada em resultados da investigação, pode potencialmente identificar subgrupos da população com uma maior tendência para a dependência de uma dada substância psicoativa. Contudo, isto levanta muitas questões éticas pois a identificação é mais em termos de probabilidades do que certezas. Entre as ações que podem ser tomadas com base em uma detecção positiva incluem-se a notificação da pessoa afetada (ou, no caso de uma criança, dos pais ou tutor) e intervenções preventivas, tais como educação terapêutica ou outras destinadas a reduzir a vulnerabilidade ao consumo e à dependência. Existem implicações éticas óbvias em termos de estigmatização, privacidade e consentimento para o tratamento.

As diferenças genéticas podem influenciar muitos aspectos do consumo de substâncias, por exemplo, os efeitos subjetivos prazerosos. Os fatores genéticos podem assim afetar muito a toxicidade de uma substância, tanto em termos de superdose como de efeitos crônicos para a saúde. Podem igualmente afetar a intensidade dos efeitos psicoativos de uma dada formulação e dosagem de uma substância, assim como o desenvolvimento de tolerância, abstinência e desejo intenso. Além disso, a dependência pode ser neurobiologicamente comum a várias formas diferentes de doença mental, o que sugere que o tratamento e estratégias de prevenção em comum podem ajudar as duas situações.

Co-morbidade entre farmacodependências e doença mental

Existe uma maior co-morbidade, ou ocorrência conjunta, de farmacodependências em indivíduos que sofrem de doenças mentais, em comparação com indivíduos sem qualquer transtorno mental. Isto pode indicar ou uma base neurobiológica comum aos dois ou uma interação de efeitos em algum nível. A pesquisa sobre as origens das doenças mentais e das farmacodependências ajudarão a tornar mais claras as

estratégias de tratamento e prevenção para os dois casos. Há várias hipóteses sobre a razão da co-ocorrência de doenças mentais e farmacodependências:

1. Uma base neurobiológica semelhante;
2. O consumo de substâncias pode ajudar a aliviar alguns dos sintomas da doença mental ou os efeitos secundários dos medicamentos;
3. O consumo de substâncias pode desencadear doenças mentais ou causar alterações biológicas que têm elementos em comum com doenças mentais.

Existem algumas evidências relativas a todas estas hipóteses. É interessante notar que os efeitos de muitas substâncias psicoativas podem produzir síndromes de tipo psiquiátrico. Por exemplo, as anfetaminas e a cocaína podem provocar sintomas de tipo psicótico. As substâncias alucinógenas podem produzir alucinações, que são um aspecto de certas psicoses. Além disso, as substâncias psicoativas normalmente alteram o humor, produzindo quer euforia e sentimentos de felicidade, quer sintomas depressivos especialmente durante a abstinência. Também podem alterar a função cognitiva, o que também é um aspecto central de muitas doenças mentais. Todos estes fatores sugerem bases neurobiológicas comuns a doenças mentais e farmacodependências.

Segundo certos estudos realizados nos EUA, mais de 50% das pessoas com transtornos mentais também sofriam de farmacodependências, em comparação com 6% da população em geral; e a probabilidade de uma farmacodependência é 4,5 vezes maior em pessoas com transtornos mentais do que em pessoas sem tais transtornos (52). É evidente que nestes transtornos a superposição é grande.

A prevalência de dependência de álcool durante a vida é de 22% em indivíduos com algum transtorno mental, em comparação com 14% na população em geral, e a probabilidade de dependência de álcool é, se a pessoa tem qualquer transtorno mental, 2,3 vezes maior do que sem tal transtorno (52). Estudos realizados nos EUA durante os últimos 20 anos indicaram taxas de prevalência na vida de depressão de 38 a 44% em pessoas com dependência de álcool, em comparação com apenas 7% em indivíduos não dependentes (35, 53-61). Além disso, cerca de 80% de pessoas com dependência de álcool têm sintomas de depressão (52, 62-64). Um indivíduo com dependência de álcool tem 3,3 vezes mais probabilidades de também ser esquizofrênico, enquanto uma pessoa com esquizofrenia tem 3,8 vezes mais probabilidades de ter dependência de álcool do que a população em geral (52).

Entre pessoas com doença mental, especialmente pessoas com esquizofrenia, a percentagem das que fumam é mais alta do que na população em geral. Dependendo da doença mental, tem sido relatado que 26-88% de pacientes psiquiátricos fumam, em comparação com 20-30% da população em geral (65-67). Existem muitos laços estreitos entre um transtorno depressivo importante e o tabagismo. Nos EUA, quase 60% de grandes fumantes têm uma história de doença mental (67, 68), e a incidência de transtornos depressivos importantes entre fumadores é o dobro da encontrada entre não fumantes (65). Além disso, os fumantes com história de depressão clínica tinham metade da probabilidade de abandonar o hábito do que a dos fumantes sem tal história (14% contra 28%) (65). Dados epidemiológicos indicam que as taxas de transtornos depressivos importantes eram de 32% em consumidores de cocaína e unicamente 8--13% entre não consumidores (52, 54, 56, 58, 69).

Existe também uma alta taxa de co-morbidade entre esquizofrenia e consumo de psicoestimulantes. O consumo de psicoestimulantes é 2-5 vezes maior entre pacientes com esquizofrenia em comparação com pessoas não esquizofrênicas, e mais prevalente do que em outras populações psiquiátricas (70). Assim, parece evidente que as farmacodependências tem laços importantes com doenças mentais. Embora a maior parte da pesquisa sobre a co-morbidade tenha sido realizada num número pequeno de países e a validade cultural dos dados seja desconhecida, a pesquisa em neurociências sobre tratamento e prevenção dum transtorno será mutuamente benéfica.

Tratamento e prevenção: relações com neurociências e questões éticas

A pesquisa em neurociências levou ao desenvolvimento de várias intervenções farmacológicas e comportamentais para tratamento das farmacodependências. Muitas têm tido muito êxito, enquanto outras continuam a ser controversas por razões éticas. Vislumbram-se novos tratamentos e, com mais pesquisa, provavelmente melhores. A combinação de terapias farmacológicas e comportamentais parece ser a abordagem mais eficaz no tratamento da dependência. Há dúvidas quanto ao critério de avaliação do êxito: um tratamento só será considerado bem sucedido se obtiver a abstinência completa? Ou, será suficiente, como medida de êxito, uma redução da quantidade, freqüência ou consumo prejudicial de uma substância? A Tabela 5 apresenta os tratamentos farmacológicos atuais.

Tipos de tratamento

Existem vários tratamentos farmacológicos e comportamentais de eficácia comprovada. Em termos de intervenções farmacológicas, podem-se escolher substâncias ou métodos que interfiram de uma maneira ou de outra com a ação da substância no corpo, eliminando as sensações positivas resultantes do consumo da substância ou provocando aversão a tal consumo. Por exemplo, a naloxona e a naltrexona, bloqueadores de receptores de opióides, reduzem os efeitos de satisfação criados pelos opióides e pelo álcool (ver Tabela 5). Outro exemplo é o dissulfiram, que interfere com o metabolismo do álcool levando a uma aversão ao seu consumo. Contudo, estes tratamentos só são eficazes na medida em que as pessoas os seguem. Uma grande experiência no assunto sugere que o principal problema com tais substâncias é a sua aceitação pelo paciente: os que têm uma história de grande consumo de uma substância são muitas vezes incapazes de seguir a terapia farmacológica de maneira contínua.

A outra escolha de tratamento farmacológico refere-se a substâncias que simulam, de certa maneira, os efeitos de substâncias psicoativas sem alguns dos seus efeitos mais prejudiciais. A isto, chama-se tratamento de substituição. Esta escolha tem sido largamente explorada e utilizada para opióides, com codeína, metadona, buprenorfina e outras substâncias como substitutos de heroína ou de outros opióides, para reduzir o consumo ilegal de opióides e a criminalidade, a mortalidade e a morbidade associadas às farmacodependências. A metadona e a buprenorfina, os dois produtos mais comumente utilizados, são também prescritos a curto prazo para desintoxicar as pessoas dependentes de opióides. Contudo, muitos usuários que só fazem a desintoxicação

voltam ao uso pesado, independentemente do método utilizado. A terapia de substituição procura reduzir ou eliminar o consumo ilícito de opióides estabilizando as pessoas durante o tempo necessário para ajudá-las a evitar padrões prévios de consumo de substâncias e danos associados, incluindo a partilha de material de injeção. Centenas de estudos científicos demonstram que o tratamento de substituição mais comum, a manutenção com metadona, é eficaz para reduzir o dano relacionado com a substância, sem conseqüências negativas para a saúde. Em comparação com os consumidores ilegais de opióides, as pessoas submetidas ao tratamento de substituição com a metadona passam menos tempo em prisões e em hospitais, têm uma melhor integração social, taxas mais baixas de infecção por HIV, cometem menos crimes e vivem mais tempo (71).

A terapia de substituição é muito controvertida, com freqüência discutida em termos éticos. De um lado, considera-se antiético que o Estado ou um profissional de saúde contribuam para a continuação da dependência, mesmo num tratamento de substituição. De outro, o argumento contrário, o da evidência de reduções dos danos à sociedade (por exemplo, atividade criminosa) ou ao indivíduo (por exemplo, infecção por HIV) devidas ao tratamento de substituição também é, em sua essência, ético.

As principais questões éticas das terapias que interferem com os efeitos psicoativos ou aversivas são o consentimento do paciente para o tratamento e a ética de tratamentos forçados. O uso de imunoterapias, como no caso de dependência de cocaína (ver a Tabela 5), apresentariam questões éticas espinhosas, especialmente devido ao fato de serem irreversíveis. As descobertas das neurociências de que o consumo de substâncias psicoativas compartilha muitas vias cerebrais com outras atividades humanas também levantam a questão de outros prazeres ou atividades poderem ser negativamente afetados por um tratamento. A aplicação de modificações genéticas levantaria muitas das mesmas questões éticas relativas a alterações potencialmente permanentes.

Além do tratamento farmacológico, empregam-se terapias comportamentais para tratar as farmacodependências. É interessante relacionar estas terapias com os processos de aprendizagem, que foram discutidos em relação aos efeitos das substâncias psicoativas no cérebro. Terapias de motivação e cognitivas foram concebidas para agir nos mesmos processos de motivação no cérebro que são afetados por substâncias psicoativas. Tais terapias procuram substituir a motivação para o consumo de substâncias pela motivação para envolver-se em outros comportamentos. Note-se que estas terapias se apóiam nos mesmos princípios de aprendizagem e motivação que são utilizados para descrever o desenvolvimento da dependência. Por exemplo, o condicionamento utiliza os princípios de reforço positivo e punição para controlar o comportamento. As terapias cognitivo-comportamentais e a prevenção de recaídas ajudam as pessoas a desenvolver novas associações de estímulo-resposta que não implicam consumo de substâncias nem desejo intenso. Estes princípios são utilizados numa tentativa para ßdesaprender o comportamento relacionado com dependência e aprender respostas mais adaptavdas. Assim, os mecanismos neurobiológicos implicados no desenvolvimento da dependência são semelhantes aos implicados na aprendizagem da maneira de superá-la.

O Quadro 4 apresenta um resumo dos tipos de psicoterapias e intervenções comportamentais (72).

Pesquisa em farmacodependências: questões éticas

A evolução rápida da pesquisa em neurociências trás consigo uma série de novas questões éticas, tanto na pesquisa como no tratamento, que precisarão ser enfrentadas. A pesquisa biomédica é regida por um conjunto importante de princípios morais (80, 81) que são: respeitar a autonomia do paciente, não lhe causar danos, agir para seu bem e respeitar a justiça (82).

O princípio de respeito pela autonomia é normalmente aplicado para pedir o consentimento informado do paciente para o tratamento ou sua participação em pesquisas, o caráter voluntário de sua participação em pesquisas e a confidencialidade e privacidade das informações fornecidas a um pesquisador. O princípio do não causar danos significa simplesmente «não prejudicar», e exige que os pesquisadores reduzam ao mínimo os riscos da participação na pesquisa. Agir em benefício do paciente exige ações que resultem em benefício. Os benefícios para a sociedade provenientes da pesquisa devem superar os riscos para os participantes, e os benefícios para os indivíduos participantes devem superar os riscos. A justiça distributiva refere-se à distribuição equitativa dos riscos, assim como dos benefícios da participação na pesquisa.

As questões éticas mais urgentes talvez sejam as relacionadas com a questão da triagem genética, que já está próxima. Uma pessoa identificada através de uma triagem genética como vulnerável ou a risco está, de várias maneiras, potencialmente em desvantagem em virtude de tal identificação. Em primeiro lugar, a auto-estima da pessoa pode ser atingida. Os interesses financeiros e a posição da pessoa podem ser prejudicados se a identificação ficar disponível para outras pessoas: uma companhia de seguros pode recusar um seguro, um empregador pode não dar emprego, um namorado pode recusar-se a casar. Atualmente, em muitos países, os efeitos prejudiciais de tal identificação não são só teóricos: por exemplo, as companhias de seguros podem ter um acesso rotineiro a registros de saúde, ou podem exigir tal acesso como condição de pedido de seguro (desta forma, forçando o consentimento).

Farmacodependências: ética e tipos de pesquisa em neurociências

Há muitos tipos de pesquisa sobre farmacodependências, tendo todas elas questões éticas tanto únicas quanto comuns, que deverão ser abordadas. Entre elas, a experimentação animal, a investigação epidemiológica, os estudos experimentais humanos, e os ensaios clínicos de tratamentos para as farmacodependências.

Os ensaios clínicos comparam os efeitos de diferentes drogas ou tratamentos comportamentais, e algumas vezes placebos, sobre consumo de substâncias, a saúde, a adaptação social e o bem-estar de pessoas com farmacodependências (80). Os ensaios clínicos diferem de estudos experimentais num aspecto essencial: os participantes de ensaios clínicos têm uma certa possibilidade de beneficiar-se da sua participação no estudo (80). Os critérios de bons ensaios clínicos exigem que seja recrutada para tais estudos uma amostra representativa da população em risco (80). Uma questão ética de

Quadro 4.

Tipos de psicoterapias e intervenções comportamentais

As terapias cognitivo-comportamentais concentram-se em:

a) alterar os processos cognitivos que causam os comportamentos desadaptados dos usuários de substâncias;
b) intervir na cadeia comportamental de acontecimentos que levam ao consumo de substâncias;
c) ajudar os pacientes a enfrentar com êxito a necessidade imperiosa, aguda ou crônica, de substâncias;
d) promover e reforçar o desenvolvimento de capacidades e comportamentos sociais compatíveis com o fato de se manter sem a substância.

O fundamento das terapias cognitivas é acreditar que, através da identificação e da subseqüente modificação das maneiras de pensar desadaptadas, os pacientes podem reduzir ou eliminar sentimentos e comportamentos negativos (por exemplo, o uso de substâncias).

Prevenção de recaídas

Uma abordagem terapêutica que utiliza técnicas cognitivo-comportamentais para tentar ajudar os pacientes a desenvolver maior autocontrole a fim de evitar recaídas. As estratégias específicas de prevenção de recaída incluem: discutir a ambivalência, identificar desencadeantes emocionais e ambientais da necessidade imperiosa de utilizar a substância, e desenvolver e analisar estratégias específicas de defrontação (*coping*) contra tensões internas ou externas.

Manejo de contingências comportamentais

Uma terapia comportamental baseada na utilização de conseqüências positivas ou negativas pré-determinadas para recompensar a abstinência ou punir (e assim dissuadir) comportamentos relacionados com substâncias. As recompensas podem incluir vales (atribuídos pela apresentação de amostras de urina isentas de substâncias) que podem ser trocados por artigos previamente estabelecidos (por exemplo, ingressos de cinema) e reforço comunitário, no qual membros da família ou camaradas reforçam comportamentos que demonstrem ou facilitem a abstinência (por exemplo, participação em atividades positivas). As conseqüências negativas da recaída no consumo de substâncias podem incluir notificação a tribunais, patrões ou membros da família.

Terapia de incremento motivacional

Esta modalidade de tratamento caracteriza-se por uma abordagem empática na qual o terapeuta ajuda a motivar o paciente fazendo-lhe perguntas sobre os prós e os contra de comportamentos específicos, explorando os objetivos do paciente e sua ambivalência associada ao alcance de tais objetivos, e escutando com ponderação. A terapia de incremento motivacional tem dado mostras de grande eficácia no tratamento das farmacodependências.

importância crescente, dadas as proporções do financiamento de ensaios clínicos pelas companhias farmacêuticas, é assegurar a confiança do público nos resultados de tais ensaios (83, 84). Foram feitas outras recomendações de política que até hoje ainda não foram implementadas. Estas incluem: o controle independente da observância do protocolo do estudo, especialmente em relação à comunicação de qualquer efeito adverso sentido pelos participantes; e a exigência do comprometimento dos pesquisadores e dos patrocinadores dos ensaios em publicar os seus resultados dentro de dois anos após o fim da colheita de dados, como condição da aprovação do protocolo do estudo por uma comissão de ética (85).

Os resultados da pesquisa em neurociências para o tratamento de farmacodependências irão pôr em evidência questões éticas. Uma delas é assegurar o acesso idêntico ao tratamento para todas as pessoas que dele necessitem. Também será relevante contrastar, de um lado, os custos econômicos e sociais do tratamento da dependência com dinheiro público com, de outro, a utilização do sistema de justiça criminal (86, 87). É preciso também examinar o uso potencial do tratamento farmacológico para farmacodependências ou de imumunoterapia sob coerção legal (88-90).

Conclusão e implicações para as políticas de saúde pública

Este relatório resume o progresso das neurociências na compreensão do consumo e dependência de substâncias psicoativas, obtidos nas últimas décadas, e considera algumas das questões éticas relacionadas com tal progresso. O desenvolvimento das neurociências aumentou enormemente os nossos conhecimentos sobre o consumo e a dependência de substâncias psicoativas, e esse novo conhecimento representa desafios substanciais nas escolhas éticas para aplicar os frutos desse conhecimento tanto global quanto localmente. As organizações e os órgãos profissionais relevantes deveriam desempenhar um papel de liderança para enfrentar tais desafios em nível mundial e regional.

Uma parte importante da carga mundial da morbidade e da incapacidade pode ser atribuída ao consumo de substâncias psicoativas. Por sua vez, uma parte também importante da carga atribuída a tal consumo está associada à dependência. O consumo de tabaco e de álcool contribui de maneira importante para a carga total. Assim, medidas para reduzir os danos resultantes do tabaco, do álcool e de outras substâncias psicoativas são uma parte importante das políticas de saúde.

As neurociências representam um campo de investigação científica em rápida expansão. Embora a base de conhecimentos ainda esteja incompleta, já existe uma quantidade considerável de dados úteis, com um potencial enorme para influenciar políticas de redução da carga das doenças e da incapacidade associada ao consumo de substâncias. As recomendações seguintes são feitas para facilitar uma maior abertura e ajudar todas as partes interessadas em ações mobilizadoras:

- Todas as substâncias psicoativas podem ser prejudiciais para a saúde, dependendo do seu consumo, de sua quantidade e de sua freqüência. O dano é diferente para cada substância e a resposta de saúde pública ao consumo de substâncias deve ser proporcional ao dano causado à saúde.

- O consumo de substâncias psicoativas é esperado devido aos seus efeitos prazerosos assim como à pressão exercida por camaradas e ao contexto social do seu consumo. Experimentar não leva necessariamente a dependência, mas quanto maior for a freqüência e a quantidade da substância utilizada, maior é o risco de ficar dependente.
- O dano à sociedade não é causado apenas por indivíduos dependentes de substâncias. Danos importantes também provêm de indivíduos não dependentes, resultantes da intoxicação aguda e de doses excessivas, bem como da forma de administração (por exemplo, injeções não seguras). Contudo, existem políticas e programas de saúde pública eficazes que podem ser implementados e que resultarão em redução importante da carga global relacionada com o consumo de substâncias.
- A farmacodependência é um transtorno complexo com mecanismos biológicos que afetam o cérebro e a sua capacidade para controlar o consumo de substâncias. Ela é não apenas determinada por fatores biológicos e genéticos, mas também por fatores psicológicos, sociais, culturais e ambientais. Atualmente, não existem meios para identificar as pessoas que se tornarão dependentes -- nem antes nem depois do início do uso de drogas.
- A farmacodependência não é uma falta de vontade nem de força de caráter, mas um transtorno médico que pode afetar qualquer ser humano. A dependência é um transtorno crônico e recorrente, ocorrendo muitas vezes juntamente com outras afecções físicas e mentais.
- A co-morbidade da farmacodependência com várias outras doenças mentais é grande; a avaliação, o tratamento e a pesquisa seriam mais efetivas com a adoção de uma abordagem integrada. Os conhecimentos sobre o tratamento e prevenção de outras doenças mentais ou de farmacodependências podem ser utilizados mutuamente em estratégias de tratamento e prevenção. Assim, a atenção à co-morbidade de transtornos por uso de substâncias e outros transtornos mentais é um elemento essencial à boa prática de tratamento ou de intervenções, tanto em doenças mentais como em farmacodependências.
- O tratamento da farmacodependência não tem como único objetivo abandonar o consumo – é um processo terapêutico que implica alterações comportamentais, intervenções psicossociais e muitas vezes, o uso de drogas psicotrópicas de substituição. A dependência pode ser tratada e controlada de maneira efetiva e a baixo custo, salvando vidas, melhorando a saúde de indivíduos afetados e de suas famílias, e reduzindo os custos para a sociedade.
- O tratamento deve ser acessível a todas as pessoas que dele necessitem. Existem intervenções efetivas que podem ser integradas em sistemas de saúde, incluindo os cuidados primários de saúde. O setor de cuidados de saúde precisa de fornecer os tratamentos melhor custo/benefício.
- O preconceito e a discriminação estão entre os principais obstáculos ao tratamento e aos cuidados de pessoas com farmacodependências e problemas associados. Independentemente do nível de consumo e da substância utilizada, o indivíduo tem os mesmos direitos à saúde, à educação, a oportunidades de trabalho e de reintegração na sociedade como qualquer outro indivíduo.

- Os investimentos na pesquisa em neurociências devem continuar e aumentar de forma a incluir investimentos em ciências sociais, prevenção, tratamento e pesquisa em políticas. A redução da carga do consumo de substâncias e transtornos associados deve apoiar-se em políticas baseadas em evidência e em programas que sejam o resultado de pesquisa e sua aplicação.

Enfim, as novas tecnologias e terapias para prevenir e tratar a dependência e problemas associados, trazem consigo difíceis questões éticas. Tais questões devem ser consideradas como prioritárias pelas comunidades científicas e políticas, tanto nacionais como internacionais.

Referências

1. Room R et al. (2001) Cross-cultural views on stigma, valuation, parity and societal values towards disability. In: Üstün TB et al., eds. *Disability and culture: universalism and diversity*. Seattle, WA, Hogrefe & Huber:247–291.

2. Mackay J, Eriksen M (2002) *The tobacco atlas*. Geneva, World Health Organization.

3. WHO (1999) *Global status report on alcohol*. Geneva, World Health Organization.

4. Room R et al. (2002) *Alcohol and the developing world: a public health perspective*. Helsinki, Finnish Foundation for Alcohol Studies.

5. UNODC (2003) *Global illicit drug trends 2003*. New York, NY, United Nations Office on Drugs and Crime.

6. Murray CJ, Lopez AD (1996) *Global health statistics. Global burden of disease and injury series. Vol. 2*. Geneva, World Health Organization.

7. WHO (2002) *The world health report 2002*. Geneva, World Health Organization.

8. Babor T et al. (2003) *No ordinary commodity: alcohol and public policy*. Oxford, Oxford University Press.

9. WHO (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva, World Health Organization.

10. Aine CJ (1995) A conceptual overview and critique of functional neuro-imaging techniques in humans. I. MRI/fMRI and PET. *Critical Reviews in Neurobiology,* **9**:229–309.

11. Volkow ND, Rosen B, Farde L (1997) Imaging the living human brain: magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **94**:2787–2788.

12. Gatley SJ, Volkow ND (1998) Addiction and imaging of the living human brain. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:97–108.

13. Volkow ND et al. (2001a) Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, **158**:2015–2021.

14. Volkow ND et al. (2001b) Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, **158**:377–382.

15. Kalant H (2001) The pharmacology and toxicology of «ecstasy» (MDMA) and related drugs. *Canadian Medical Association Journal*, **165**:917–928.

16. Montoya AG et al. (2002) Long-term neuropsychiatric consequences of «ecstasy» (MDMA): a review. *Harvard Review of Psychiatry*, **10**:212–220.

17. Wise RA (1998) Drug-activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, **51**:13–22.

18. Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Current Opinion in Neurobiology*, **6**:228–236.

19. Cardinal RN et al. (2002) Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **26**:321–352.

20. Robinson TE, Berridge KC (2000) The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction*, **95**(Suppl 2):S91–S117.

21. Schmid H (2000) Protektive faktoren. [Protective factors.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutsches management.* [*Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.*] Munich, Urban & Fischer Verlag:226–234.

22. Lloyd C (1998) Risk factors for problem drug use: identifying vulnerable groups. *Drugs: Education Prevention and Policy*, **5**:217–232.

23. Uchtenhagen A (2000a) Determinanten für drogenkonsum und –abhängigkeit. [Determinants of drug use and addiction.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutsches management. [Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.*] Munich, Urban & Fischer Verlag:193–195.

24. Uchtenhagen A (2000b) Risikofaktoren und schutzfaktoren: eine übersicht. [Risk and protective factors: an overview.] In: Uchtenhagen A, Zieglgänsberger W, eds. *Suchtmedizin: konzepte, strategien und therapeutsches management.* [*Addiction medicine: concepts, strategies and therapeutic management.*] Munich, Urban & Fischer Verlag:195–198.

25. Cheng LS, Swan GE, Carmelli D (2000) A genetic analysis of smoking behavior in family members of older adult males. *Addiction*, **95**:427–435.

26. McGue M, Elkins I, Iacono WG (2000) Genetic and environmental influences on adolescent substance use and abuse. *American Journal of Medical Genetics*, **96**:671–677.

27. Bergen AW et al. (1999) A genome-wide search for loci contributing to smoking and alcohol dependence. *Genetic Epidemiology*, **17**(Suppl.1):S55–S60.

28. Straub RE et al. (1999) Susceptibility genes for nicotine dependence: a genome scan and follow up in an independent sample suggest that regions on chromosomes 2, 4, 10, 16, 17 and 18 merit further study. *Molecular Psychiatry*, **4**:129–144.

29. Duggirala R, Almasy L, Blangero J (1999) Smoking behavior is under the influence of a major quantitative trait locus on human chromosome 5q. *Genetic Epidemiology*, **17** Suppl 1:S139–S144.

30. Carmelli D et al. (1992) Genetic influence on smoking: a study of male twins. *New England Journal of Medicine*, **327**:829–833.

31. Enoch MA, Goldman D (2001) The genetics of alcoholism and alcohol abuse. *Current Psychiatry Reports*, **3**:144–151.

32. Han C, McGue MK, Iacono WG (1999) Lifetime tobacco, alcohol and other substance use in adolescent Minnesota twins: univariate and multivariate behavioral genetic analyses. *Addiction*, **94**:981–993.

33. Heath AC et al. (1997) Genetic and environmental contributions to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of findings in women and men. *Psychological Medicine*, **27**:1381–1396.

34. Johnson EO et al. (1998) Extension of a typology of alcohol dependence based on relative genetic and environmental loading. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **22**:1421–1429.

35. Kendler KS et al. (1994) A twin-family study of alcoholism in women. *American Journal of Psychiatry*, **151**:707–715.

36. Prescott CA, Kendler KS (1999) Genetic and environmental contributions to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of male twins. *American Journal of Psychiatry*, **156**:34–40.

37. Prescott CA, Aggen SH, Kendler KS (1999) Sex differences in the sources of genetic liability to alcohol abuse and dependence in a population-based sample of US twins. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **23**:1136–1144.

38. Long JC et al. (1998) Evidence for genetic linkage to alcohol dependence on chromosomes 4 and 11 from an autosome-wide scan in an American Indian population. *American Journal of Medical Genetics*, **81**:216–221.

39. Lappalainen J et al. (1998) Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in two populations. *Archives of General Psychiatry*, **55**:989–994.

40. Agarwal DP (2001) Genetic polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:703–709.

41. Li TK (2000) Pharmacogenetics of responses to alcohol and genes that influence alcohol drinking. *Journal of Studies on Alcohol*, **61**:5–12.

42. Ramchandani VA, Bosron WF, Li TK (2001) Research advances in ethanol metabolism. *Pathology and Biology* (Paris), **49**:676–682.

43. Tsuang MT et al. (2001) The Harvard Twin Study of Substance Abuse: what we have learned. *Harvard Review of Psychiatry*, **9**:267–279.

44. Daeppen JB et al. (2000) Clinical correlates of cigarette smoking and nicotine dependence in alcohol-dependent men and women: the Collaborative Study Group on the Genetics of Alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:171–175.

45. Hopfer CJ, Stallings MC, Hewitt JK (2001) Common genetic and environmental vulnerability for alcohol and tobacco use in a volunteer sample of older female twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **62**:717–723.

46. Reed T et al. (1994) Correlations of alcohol consumption with related covariates and heritability estimates in older adult males over a 14- to 18-year period: the NHLBI Twin Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **18**:702–710.

47. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1996) The consumption of tobacco, alcohol, and coffee in Caucasian male twins: a multivariate genetic analysis. *Journal of Substance Abuse*, **8**:19–31.

48. Swan GE, Carmelli D, Cardon LR (1997) Heavy consumption of cigarettes, alcohol and coffee in male twins. *Journal of Studies on Alcohol*, **58**:182–190.

49. Merikangas KR et al. (1998) Familial transmission of substance use disorders. *Archives of General Psychiatry*, **55**:973–979.

50. Bierut LJ et al. (1998) Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Archives of General Psychiatry*, **55**:982–988.

51. Swan GE (1999) Implications of genetic epidemiology for the prevention of tobacco use. *Nicotine and Tobacco Research*, **1**(Suppl. 1):S49–S56.

52. Regier DA et al. (1990) Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiological Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, **264**:2511–2518.

53. Myers JK et al. (1984) Six-month prevalence of psychiatric disorders in three communities, 1980 to 1982. *Archives of General Psychiatry*, **41**:959–967.

54. Robins LN et al. (1984) Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Archives of General Psychiatry*, **41**:949–958.

55. Rounsaville BJ et al. (1982) Heterogeneity of psychiatric disorders in treated opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*, **39**:161–168.

56. Rounsaville BJ et al. (1987) Psychopathology as a predictor of treatment outcome in alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **44**:505–513.

57. Rounsaville BJ et al. (1991) Psychiatric diagnoses of treatment-seeking cocaine abusers. *Archives of General Psychiatry*, **48**:43–51.

58. Robins LN, Regier DA, eds (1991) *Psychiatric disorders in America: the Epidemiologic Catchment Area Study*. New York, NY, The Free Press.

59. Miller NS et al. (1996b) Prevalence of depression and alcohol and other drug dependence in addictions treatment populations. *Journal of Psychoactive Drugs*, **28**:111–124.

60. Schuckit MA et al. (1997a) Comparison of induced and independent major depressive disorders in 2,945 alcoholics. *American Journal of Psychiatry*, **154**:948–957.

61. Schuckit MA et al. (1997b) The life-time rates of three major mood disorders and four major anxiety disorders in alcoholics and controls. *Addiction*, **92**:1289–1304.

62. Schuckit MA (1985) The clinical implications of primary diagnostic groups among alcoholics. *Archives of General Psychiatry*, **42**:1043–1049.

63. Roy A et al. (1991) Depression among alcoholics: relationship to clinical and cerebrospinal fluid variables. *Archives of General Psychiatry*, **48**:428–432.

64. Kessler RC et al. (1996) The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *American Journal of Orthopsychiatry*, **66**:17–31.

65. Glassman AH et al. (1990) Smoking, smoking cessation, and major depression. *Journal of the American Medical Association*, **264**:1546–1549.

66. Breslau N (1995) Psychiatric comorbidity of smoking and nicotine dependence. *Behavior Genetics*, **25**:95–101.

67. Hughes JR et al. (1986) Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. *American Journal of Psychiatry*, **143**:993–997.

68. Glassman AH et al. (1988) Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. *Journal of the American Medical Association*, **259**:2863–2866.

69. Kessler RC et al. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, **51**:8–19.

70. Le Duc PA, Mittleman G (1995) Schizophrenia and psychostimulant abuse: a review and re-analysis of clinical evidence. *Psychopharmacology*, **121**:407–427.

71. Subata E (2002) Injecting drug users, HIV/AIDS treatment and primary care in Central and Eastern Europe and the former Soviet Union: results of a region-wide survey. http://www.eurasianet.org/health.security/presentations/emilis.ppt

72. American Journal of Psychiatry (1995) Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *American Journal of Psychiatry*, **152**:1–59.

73. Mason BJ et al. (1996) A double-blind, placebo-controlled trial of desipramine for primary alcohol dependence stratified on the presence or absence of major depression. *Journal of the American Medical Association*, **275**:761–767.

74. Streeton C, Whelan G. (2001) Naltrexone, a relapse prevention maintenance treatment of alcohol dependence: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Alcohol and Alcoholism*, **36**:544-552.

75. Kranzler H.R (2000) Pharmacotherapy of alcoholism: gaps in knowledge and opportunities for research. *Alcohol and Alcoholism*, **35**:537–547.

76. Hurt RD et al. (1997) A comparison of sustained-release buproprion and placebo for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **337**:1195–1202.

77. Jorenby DE et al. (1999) A controlled trial of sustained-release buproprion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, **340**:685–691.

78. Baumann MH et al. (1994) GBR12909 attenuates cocaine-induced activation of mesolimbic dopamine neurons in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **271**:1216–1222.

79. Rothman RB, Glowa JR (1995) A review of the effects of dopaminergic agents on humans, animals, and drug-seeking behavior, and its implications for medication development: focus on GBR 12909. Molecular Neurobiology, **11**:1–19.

80. Brody BA (1998) *The ethics of biomedical research: an international perspective*. Oxford, Oxford University Press.

81. Jonsen AR (1998) *The birth of bioethics*. Oxford, Oxford University Press.

82. Beauchamp TL, Childress JF (2001) *Principles of biomedical ethics*. Oxford, Oxford University Press.

83. Davidoff F et al. (2001) Sponsorship, authorship, and accountability. *New England Journal of Medicine*, **345**:825–827.

84. de Angelis CD, Fontanarosa PB, Flanagin A (2001) Reporting financial conflicts of interest and relationships between investigators and research sponsors. *Journal of the American Medical Association*, **286**:89–91.

85. Reidenberg MM (2001) Releasing the grip of big pharma. *Lancet*, **358**:664.

86. Gerstein DR, Harwood HJ (1990) *Treating drug problems. Vol. 1. A study of effectiveness and financing of public and private drug treatment systems.* Washington, DC, National Academy Press.

87. National Research Council (2001) *Informing America's policy on illegal drugs: what we don't know keeps hurting us.* Washington, DC, National Academy Press.

88. Cohen PJ (1997) Immunization for prevention and treatment of cocaine abuse: legal and ethical implications. *Drug and Alcohol Dependence*, **48**:167–174.

89. Hall W (1997) The role of legal coercion in the treatment of offenders with alcohol and heroin problems. *Australian and New Zealand Journal of Criminology*, **30**:103–120.

90. Spooner C et al. (2001) An overview of diversion strategies for drug-related offenders. *Drug and Alcohol Review*, **20**:281–294.